· 专家论坛 ·

积极降压对脑小血管病防治策略的影响

刘子悦，朱以诚

中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院神经科，北京 100730

通信作者：朱以诚　电话：010-69154103，E-mail：zhuych910@ 163.com

【摘要】2017 年，美国心脏病学会和美国心脏协会提出将高血压诊断标准降为 130/80 mm Hg（1 mm Hg=0. 133kPa），这与其他指南有所不同。降压治疗的核心目标在于靶器官的保护，近年来降压治疗与脑小血管疾病预防的相关问题日益受到临床重视。目前研究结果表明，降压治疗对腔隙性卒中患者的二级预防以及白质病变进展的预防可能有一定积极意义，但确切的降压目标值并未确定。血压与临床结局可能呈现 J 型关系，血压过低或过高可能均有害，而取得最大获益的降压目标有待进一步探索。

【关键词】高血压；脑小血管病；腔隙性卒中；白质病变
【中图分类号】R544. 1　【文献标志码】A　【文章编号】1674-9081(2019)02-0000-00
DOI：10. 3969/j. issn. 1674-9081. 2019. 02. 000

Effect of Antihypertensive Program on the Prevention and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease

LIU Zi-yue, ZHU Yi-cheng

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHU Yi-chengTel: 86-10-69154103, E-mail: zhuych910@ 163.com

【**Abstract**】Recently, ACC/AHA has proposed the new diagnostic criteria of hypertension as 130/80 mm Hg (1 mm Hg=0. 133kPa), which is different from other guidelines. The core goal of antihypertensive therapy is the protection of target organs. Therefore, the issues related to intensive antihypertensive therapy and the prevention of cerebral small vessel disease have attracted more attention in recent years. Current findings suggest that the antihypertensive program may have a positive effect on secondary prevention of lacunar stroke and white matter lesions. The exact target blood pressure (BP) has not been determined yet. BP and clinical outcomes may present a J-type relationship, indicating that too low or too high BP may both be harmful, and the ideal target BP is to be further explored.

【**Key words**】hypertension; cerebral small vessel disease; lacunar stroke; white matter lesion
Med J PUMCH, 2019,10(2):0-00

2017 年，美国心脏病学会和美国心脏协会指南提出，老年人血压>130/80 mm Hg（1 mm Hg=0. 133kPa）时建议接受治疗[1]，而美国国家联合委员会（Joint National Committee，JNC）第 8 版指南建议≥60 岁的患者血压高于 150/90 mm Hg 时应开始治疗[2]。2018 年 6 月，欧洲心脏病学会和欧洲高血压学会发表高血压

基金项目：国家自然科学基金（81671173）；科技部“十三五”国家重点研发计划（2016YFC0901004）
利益冲突：无

管理指南，建议根据诊室血压将血压分为理想血压（收缩压<120 mm Hg 和舒张压<80 mm Hg）、正常血压（收缩压 120~129 mm Hg 和/或舒张压 80~84 mm Hg）和正常高值血压（舒张压 130~139 mm Hg 和/或舒张压 85~89 mm Hg），高血压诊断标准仍为≥140/90 mm Hg。在不考虑心血管风险水平的情况下，一般高血压患者的初始血压控制目标为<140/90 mm Hg，老年人为 140~150/90 mm Hg。对于高危高血压患者，当血压超过 130/85 mm Hg 时即考虑药物治疗[3]。

对于积极降压对患者脑血管疾病的预防价值，国内外已开展多项干预性或观察性研究，并展开激烈讨论。然而，目前关于积极降压的有效性及安全性仍存在争议。本文旨在回顾并总结积极降压对脑小血管病预防和治疗的影响。

1 高血压与脑小血管病影像的相关性

脑小血管病累及颅内小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉[4]，在临床及科研中，其诊断多依赖 CT、磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）等影像技术。脑小血管病特征性的影像改变包括：近期的皮质下小梗死（常被称为腔隙性梗死）、血管源性腔隙、血管源性脑白质高信号（white matter hyperintensities，WMH）、血管周围间隙、微出血和脑萎缩[5]。

在横断面研究中，尽管高血压的诊断标准略有差异，高血压与脑小血管病的相关性已被广泛证实。高血压与脑小血管病影像负荷（包括总负荷、腔隙性梗死、WMH、脑微出血及血管周围间隙）均独立相关[6-10]。近期日本一项对 1451 名健康人群的研究显示，收缩压每增加 1 个标准差（17.9 mm Hg），脑小血管病总负荷评分≥3 分风险增高 1.96 倍（95% CI：1.41~2.74）[6]。既往研究提示，并非仅血压升高与 WMH 相关，鹿特丹一项长达 20 年的随访研究发现，20 年的舒张压增量和皮质下白质病变负荷呈 J 型关系[10]，且与 20 年前的基线血压相比，收缩压无论升高还是降低>10 mm Hg，均与皮质下 WMH 增多相关。

2010 年发表的一项关于老龄人群 24 h 动态血压的长期研究发现，动态血压监测比单点血压测定值与脑小血管病的相关性更强[11]，此后多项研究采用 24 h 动态血压、夜间血压、日间血压、血压变异性等指标探索血压与脑小血管病影像负荷的关系，研究发现血压变异性增大与脑小血管病独立相关。荷兰一项纳入 699 例首次发生腔隙性脑梗死患者的单中心队列研究发现，24 h 动态收缩压每升高 10 mm Hg，每年总脑小血管病负荷增加 1 分的风险升高 1.25 倍（95% CI：1.02~1.52），舒张压每升高 5 mm Hg，每年总脑小血管病负荷增加 1 分的风险升高 1.32 倍（95% CI：1.12~1.56）（总脑小血管病负荷被定义为：存在血管源性腔隙、血管源性 WMH、血管周围间隙或微出血各赋值 1 分，总分范围 0~4 分，分值越高则认为负荷越大）[12]。另有研究指出，非勺型或反勺型夜间动态血压为腔隙性脑梗死的危险因素[13]。

2 降压治疗对脑小血管的保护作用

在过去几年中，美国国立卫生研究院支持开展了 3 项随机临床试验，以确定低于通常建议的高血压治疗目标是否对预防心血管疾病和卒中有更大的益处，这 3 项研究分别是 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）[14]，Systolic Blood Pressure Intervention Trial（SPRINT）[15]和 Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes（SPS3）试验[16]。2013 年，SPS3 试验结果在 Lancet 发表，这是一项全球多中心、随机双盲临床试验，纳入了 3020 例 6 个月内发生过腔隙性卒中或短暂性脑缺血发作的患者，随机分为标准降压组（130~149 mm Hg）及强化降压组（<130 mm Hg），平均随访 3.7 年发现，和标准降压组相比，强化降压治疗组的年卒中复发率较低（HR=0.81，95% CI：0.64~1.03，P=0.08），但未达到统计学差异；且强化降压并不能显著降低患者的卒中复发、致残/致死性卒中、心肌梗死或血管性死亡；全因死亡率及治疗相关不良事件在两组之间亦无统计学差异[17]。因此，强化降压（<130 mm Hg）在腔隙性梗死患者中可能降低卒中，尤其是出血性卒中的复发率，并且耐受良好。后续研究进一步指出血压与结局之间存在 J 型关系[18]，研究发现 J 型关系的拐点是 124/67 mm Hg，即血压为 124/67 mm Hg 时事件发生率最低。

SPS3 研究仍存在一定局限性，首先试验未提供 75 岁以上患者结局的亚组分析，因此强化降压方案在老年人群中的适用性受到质疑。另外，也有研究者认为治疗副作用（如跌倒及体位性低血压）的评估方法敏感性不足，这可能导致不良事件的发生率被低估，因此强化降压的安全性仍有待进一步研究。

Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Lowering to Prevent Functional Decline in the Elderly（IN-

FINITY）试验是一项 2013 年启动的前瞻性随机平行组开放标签盲法终点研究，共纳入 199 例 24 h 血压为 150～180 mm Hg 且 MRI 有 WMH 的患者，随机分为标准降压（24 h 平均收缩压<145 mm Hg）及强化降压（24 h 平均收缩压<130 mm Hg）两组，此研究为第一个利用 24 h 动态血压为降压目标的干预性试验[19]。INFINITY 试验预计于 2018 年完成，但至今未见结果发表，不同降压目标组间的结局差异令人十分期待。

PPROVE 研究是一项于 2013 年启动、由北京大学第一医院主持的的随机对照试验，将腔隙性脑梗死综合征患者随机分为强化降压组及标准降压组，计划随访 2 年后对比 MRI 显示的脑小血管病进展。目前尚未公开发表其随访研究结果。

数项已经完成的降压治疗临床试验进行了 WMH 变化的亚组分析，以阐释不同种类降压药物对 WMH 进展的影响。其中，Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study（PROGRESS）入组了 5 年内有卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者，研究发现药物治疗组（培哚普利和吲达帕胺）比安慰剂治疗组卒中事件显著降低。该研究对 192 例已完善影像资料患者的亚组分析显示，平均随访 36 个月后，药物治疗组比安慰剂治疗组新发 WMH 平均总体积比安慰剂组减少 2.0 mm^3（$P=0.012$），且入院时 WMH 较严重的患者差异更显著[20]。此研究提示降压治疗可能减少新发白质病变。Study on Cognition and Prognosis in the Elderly（SCOPE）是一项随机双盲试验，将招募的老年高血压患者随机分为血管紧张素受体阻滞剂组、坎地沙坦西酯组和安慰剂治疗组，分别在基线评估后的第 2 和 4 年进行 MRI 检查。分析最终纳入 133 例受试者，结果发现总 WMH 的增量在 3 组中分别为 5%、20% 和 32%，但治疗方案并非总 WMH 改变的预测因素。另外，脑萎缩的进展也显示同样的趋势（血管紧张素受体阻滞剂组<坎地沙坦西酯组<安慰剂治疗组）（$P=0.026$）[21]。该研究指出血管紧张素受体阻滞剂降压治疗在预防 WMH 及脑萎缩进展方面具有优势。

虽然 SCOPE 试验的结果提示降压治疗对脑萎缩的进展具有保护作用，但关于积极降压治疗是否仍具这种保护作用，其他研究提出了质疑：Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes（ACCORD-MIND）研究纳入了 1439 例认知下降的 2 型糖尿病患者，随机分为强化降压组（收缩压目标<120 mm Hg）和标准降压组（收缩压目标<140 mm Hg），随访 40 个月后发现，与标准降压组相比，强化降压组总脑容量下降更明显（$-1.86cm^3$ 比 $-1.61cm^3$，$P=0.01$），但认知测试结果未见明显差异[22]，该研究未对其他神经影像指标进行分析。由此可见，积极降压对脑萎缩的影响不一定有益。

3 积极降压的安全性问题

强化降压方案的安全性一直以来令人担忧，目前多项报道指出积极降压与不良事件的增多相关，包括体位性低血压、跌倒等[23]。Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes（PROFESS）研究招募了 20 332 例既往缺血性卒中患者，随机分配至替米沙坦或安慰剂治疗组，随访 2.5 年后根据患者血压水平分为正常超低值组（收缩压≤120 mm Hg）、正常低值组（收缩压 120～<130 mm Hg）、正常高值组（收缩压 130～<140 mm Hg）、高值组（收缩压 140～<150 mm Hg）和超高值组（收缩压≥150 mm Hg），结果显示正常超低值组的复发性卒中（$HR=1.29$，95% CI：1.07～1.56）及心肌梗死/血管源性死亡（校正 $HR=1.31$，95% CI：1.13～1.52）风险增高[24]。另外一项对 20 000 余例近期缺血性卒中患者的观察性研究显示，正常低值血压（收缩压<120 mm Hg）患者的卒中复发率更高，但未给出关于不同类型卒中结局或影像学特征分类的亚组分析[25]。SPS3 研究组近期发表的一篇血压反应模式分析结果显示，较高的基线血压与较多的不良事件相关[26]。其他公认的与积极降压副作用相关的因素包括年龄较大、一般状况虚弱、既往严重跌倒史及认知障碍。总之，强化降压方案的安全性仍需进一步研究验证。

4 总结与展望

综上所述，高血压与脑小血管病影像的相关性已被广泛证实，奠定了降压治疗在脑小血管病患者二级预防中不可动摇的地位。目前有数项研究证实更积极的降压治疗对腔隙性卒中患者的二级预防以及 WMH 增加的预防可能有一定意义，但确切的降压目标值并未确定。多项研究指出，血压与临床结局可能呈现 J 型关系，血压过低或过高可能均有害，但降压水平的获益拐点有待进一步探索。另外，积极降压治疗方案的安全性尚未确证，尤其在老年人群中的适用性有待研究。

未来关于积极降压治疗对脑小血管病患者二级预

防影响的研究应重点关注患者取得最大获益的血压控制目标，以及根据不同年龄分层推荐相应的最佳降压目标。期待更多的干预性研究为脑小血管病二级预防降压目标提供依据，以便为患者更好地施行个体化治疗。

参　考　文　献

［1］ Whelton PK，Carey RM，Aronow WS，et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention，Detection，Evaluation，and Management of High Blood Pressure in Adults：Executive Summary：A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines［J］. Circulation，2018，138：e426-e483.

［2］ James PA，Oparil S，Carter BL，et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults：report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee（JNC 8）［J］. JAMA，2014，311：507-520.

［3］ Williams B，Mancia G，Spiering W，et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension：The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension：The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension［J］. J Hypertens，2018，36：1953-2041.

［4］ Pantoni L. Cerebral small vessel disease：from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges［J］. Lancet Neurol，2010，9：689-701.

［5］ Wardlaw JM，Smith EE，Biessels GJ，et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration［J］. Lancet Neurol，2013，12：822-838.

［6］ Yakushiji Y，Charidimou A，Noguchi T，et al. Total Small Vessel Disease Score in Neurologically Healthy Japanese Adults in the Kashima Scan Study［J］. Intern Med，2018，57：189-196.

［7］ Heye AK，Thrippleton MJ，Chappell FM，et al. Blood pressure and sodium：Association with MRI markers in cerebral small vessel disease［J］. J Cereb Blood Flow Metab，2016，36：264-274.

［8］ Verhaaren BF，Vernooij MW，de Boer R，et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population［J］. Hypertension，2013，61：1354-1359.

［9］ Debette S，Seshadri S，Beiser A，et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline［J］. Neurology，2011，77：461-468.

［10］ de Leeuw FE，de Groot JC，Oudkerk M，et al. A Follow-Up Study of Blood Pressure and Cerebral White Matter Lesions［J］. Ann Neurol，1999，46：827-833.

［11］ Campbell P，Ghuman N，Wakefield D，et al. Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure is superior to office blood pressure in the very elderly［J］. J Hum Hypertens，2010，24：749-754.

［12］ Klarenbeek P，van Oostenbrugge RJ，Rouhl RP，et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke：association with total MRI burden of cerebral small vessel disease［J］. Stroke，2013，44：2995-2999.

［13］ Yan B，Peng L，Dong Q，et al. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension［J］. Eur J Neurol，2015，22：1022-1025.

［14］ ACCORD Study Group，Cushman WC，Evans GW，et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus［J］. N Engl J Med，2010，362：1575-1585.

［15］ SPRINT Research Group，Wright JT Jr，Williamson JD，et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control［J］. N Engl J Med，2015，373：2103-2116.

［16］ Investigators TS. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke：the SPS3 randomised trial［J］. Lancet，2013，382：507-515.

［17］ Hart RG，Pearce LA，Bakheet MF，et al. Predictors of stroke recurrence in patients with recent lacunar stroke and response to interventions according to risk status：secondary prevention of small subcortical strokes trial［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2014，23：618-624.

［18］ Odden MC，McClure LA，Sawaya BP，et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial［J］. Hypertension，2016，67：63-69.

［19］ White WB，Marfatia R，Schmidt J，et al. INtensive versus standard ambulatory blood pressure lowering to prevent functional DeclINe in the ElderlY（INFINITY）［J］. Am Heart J，2013，165：258-265，e251.

［20］ Dufouil C，Chalmers J，Coskun O，et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke：the PROGRESS（Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study）Magnetic Resonance Imaging Substudy［J］. Circulation，2005，112：1644-1650.

［21］ Firbank MJ，Wiseman RM，Burton EJ，et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy，WMH change and blood pressure［J］. J Neurol，2007，254：713-721.

[22] Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174: 324-333.
[23] Supiano MA. Benefit-based approach to blood pressure control in older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63: 730-732.
[24] Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of Systolic Blood Pressure Within the Normal Range and Risk of Recurrent Stroke [J]. JAMA, 2011, 306: 2137-2144.
[25] Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22: 633-638.
[26] Ku E, Scherzer R, Odden MC, et al. Patterns of blood pressure response during intensive BP lowering and clinical events: results from the secondary prevention of small subcortical strokes trial [J]. Blood Press, 2017, 27: 73-81.

(收稿日期: 2019-01-14)